

# **BIOABSORBABLE POLYMER-CONTAINING CURABLE BONE FILLING MATERIAL**

**Publication number:** JP7031673 (A)

**Publication date:** 1995-02-03

**Inventor(s):** SHIGENO KEIKO; ONO ICHIRO; SHINODA NORIMASA; OTAGURO MASAZO +

**Applicant(s):** ASahi OPTICAL CO LTD; MITSUI TOATSU CHEMICALS +

**Classification:**

- **International:** **A61L27/00;** (IPC1-7): A61L27/00

- **European:**

**Application number:** JP19930177947 19930719

**Priority number(s):** JP19930177947 19930719

**Abstract of JP 7031673 (A)**

**PURPOSE:**To provide a curable bone filling material which can form communicating pores in a living body and into which bone can be penetrated. **CONSTITUTION:**In a bone filling material consisting of a powder wherein calcium phosphate-based compd. contg. at least one of tricalcium alpha-phosphate and tetracalcium phosphate and with the ratio of Ca/p of 1.5-2.0 is a main ingredient and a curing soln. such as water and a citric acid water soln., a bioabsorbable polymer substance such as a lactic acid-glycolic acid copolymer is incorporated at least in the neighborhood of the surface being brought into contact with a living body.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-31673

(43) 公開日 平成7年(1995)2月3日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

J 7252-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-177947

(22) 出願日 平成5年(1993)7月19日

(71) 出願人 000000527

旭光学工業株式会社

東京都板橋区前野町2丁目36番9号

(71) 出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 滋野 桂子

東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光学工業株式会社内

(72) 発明者 小野 一郎

福島県福島市大森字堂の前23医大公舎B-2

(74) 代理人 弁理士 三浦 邦夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材

(57) 【要約】

【目的】 生体内で連通気孔を形成することができ、骨進入が可能である硬化型骨補填材を提供すること。

【構成】  $\alpha$ -リン酸三カルシウム及びリン酸四カルシウムのうちの少なくとも一方を含み、Ca/P比が1.5~2.0であるリン酸カルシウム系化合物を主成分とする粉剤と、水、クエン酸水溶液等の硬化液とから成る骨補填材において、少なくとも生体と接する表面付近に乳酸-グリコール酸共重合体等の生体吸収性高分子物質を含有することを特徴とする生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】  $\alpha$ -リン酸三カルシウム及びリン酸四カルシウムのうちの少なくとも一方を含み、 $Ca/P$ 比が 1.5~2.0 であるリン酸カルシウム系化合物を主成分とする粉剤と、硬化液とから成る硬化型骨補填材において、該骨補填材の少なくとも生体と接する表面付近に生体吸収性高分子物質を含有することを特徴とする生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

【請求項 2】 生体吸収性高分子物質がビーズ、繊維又は凹凸を有する粒状体の形状を有するものである請求項 1 記載の生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

【請求項 3】 生体吸収性高分子物質がポリペプチド、ポリグリコシド、ポリエステル、ポリホスフェート等の天然生体吸収性高分子物質又はポリペプチド、ポリエステル、ポリ酸無水物、ポリカーボネート、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリレート等の合成生体吸収性高分子物質である請求項 1 又は 2 記載の生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

【請求項 4】 生体吸収性高分子物質が乳酸-グリコール酸共重合体である請求項 1 記載の生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

【請求項 5】 生理活性物質を含有する請求項 1 記載の生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

【請求項 6】 生体吸収性高分子物質に生理活性物質を添加混合した請求項 5 記載の生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

【請求項 7】 生理活性物質が抗生物質、抗癌剤、抗腫瘍剤、骨形成因子、骨増殖因子などである請求項 5 又は 6 記載の生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、生体内で分解吸収される高分子物質を含み、連通気孔を形成する硬化型骨補填材に関する。

## 【0002】

【従来技術及びその問題点】 リン酸カルシウム系化合物の硬化体は、歯や骨の主成分と近似しているため、歯科材料や骨補填材として有用であることが知られており、その製造方法についても様々な検討がなされている。しかしながら、従来の硬化体は、気孔径が 10~20  $\mu m$  程度の独立気孔を有する構造であるため、硬化体内部への骨進入が期待できないものであった。そこで、その外表面と連通する気孔を有する硬化体を得るには、従来、硬化体を形成してから機械的加工によって気孔を作成せざるをえなかった。しかし、この方法では、骨欠損部の形状に自在に順応するペースト状態等の未硬化状態での充填が不可能となるという欠点がある。

## 【0003】

【発明の目的】 本発明は、上記従来技術の欠点を解消し、生体内で連通気孔を形成することができ、骨進入が

可能である硬化型骨補填材を提供することを目的とする。

## 【0004】

【発明の概要】 本発明者らは、骨補填材の少なくとも生体と接触する表面付近に生体吸収性高分子物質を含有させておくことにより上記目的を達成しうることを見出した。本発明はこのような知見に基づいて完成したものである。すなわち、本発明の硬化型骨補填材は、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム及びリン酸四カルシウムのうちの少なくとも一方を含み、 $Ca/P$ 比が 1.5~2.0 であるリン酸カルシウム系化合物を主成分とする粉剤と、硬化液とから成る骨補填材において、該骨補填材の少なくとも生体と接する表面付近に生体吸収性高分子物質を含有することを特徴とする。

【0005】 本発明の硬化型骨補填材において、粉剤は上記のように、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム及びリン酸四カルシウムのうちの少なくとも一方を含み、 $Ca/P$ 比が 1.5~2.0 であるリン酸カルシウム系化合物を主成分とするものである。換言すれば、本発明において使用する粉剤は、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム若しくはリン酸四カルシウム又はこれらの混合物を必須成分として含むものであり、場合によりさらにハイドロキシアパタイトあるいは  $\beta$ -リン酸三カルシウムを含んでいてもよいが、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム及び／又はリン酸四カルシウムを全体の 1/3 以上含むことを必要とする。これらの成分が 1/3 未満であると、組成物が十分に硬化しない。ハイドロキシアパタイトあるいは  $\beta$ -リン酸三カルシウムを添加すると、硬化体の強度が改善されるため、これらを含む粉剤を用いるのが好ましい。2 種以上のリン酸カルシウムの混合物を粉剤として用いる場合には、その成分の混合比には特に制限はない。また、これらの粉剤成分は、完全には純粋でなくてもよく、合成中に生じた少量の不純物を含んでいてもよい。粉剤は、具体的には (a)  $\alpha$ -リン酸三カルシウム、(b) リン酸四カルシウム、(c)  $\alpha$ -リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムとの混合物、(d)  $\alpha$ -リン酸三カルシウムとハイドロキシアパタイトとの混合物、(e) リン酸四カルシウムとハイドロキシアパタイトとの混合物、(f) リン酸四カルシウムと  $\beta$ -リン酸三カルシウムとの混合物あるいは (g)  $\alpha$ -リン酸三カルシウムと  $\beta$ -リン酸三カルシウムとの混合物から成るものであるのが好ましい。

【0006】 本発明における硬化液は、粉剤を硬化させることができれば、水だけでもよいが、粉剤の硬化速度、硬化体の強度などを考慮して、無機及び有機の各種の酸を添加・溶解したものであってよい。酸としては、例えばリン酸等の無機酸、又は酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、酒石酸、ポリアクリル酸等の有機酸が挙げられる。本発明においては、これらの酸を好ましくは 25 重量%以上、より好ましくは 25~55 重量%の酸濃度の水溶液として用い

る。酸性水溶液の酸濃度が25重量%未満であると、粉剤と混合することによって得られる硬化体が所望の強度を示さないことがある。液剤中に、酸の他にグルコース、フルクトース等の単糖類、サッカロース、マルトース、ラクトース、ラフィノース等の少糖類、ソルビット、マンニット、キシリット等の糖アルコール、グリコール（例えばエチレングリコール）、グリセリン等の多価アルコール及びカルボキシメチルキチン、グリコールキチン、プルラン、ペクチン、特に高メトキシ化ペクチン、キトサン等の多糖類などのうちの1種以上を添加・溶解することによって、硬化反応をなお一層穏和に進行させることもできる。

【0007】単糖類、少糖類、糖アルコール及び多価アルコールのうちの少なくとも1種を使用すると、高い活性を有する粉剤、例えば $\alpha$ -リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムとの混合物及び $\alpha$ -リン酸三カルシウムとハイドロキシアパタイトとの混合物（熱分解により製造される）を使用した場合にも、硬化反応は、十分に穏和に進行することができる。硬化液中の単糖類、少糖類、糖アルコール及び多価アルコールの総濃度は、好ましくは約5～40重量%、より好ましくは約10～30重量%である。これらの添加物の濃度が約40重量%を超えると、これらの添加物が酸性水溶液に溶解しにくくなる。多糖類を用いる場合には、生じる硬化液が室温で70cp以上、好ましくは100cp～20000cp、さらに好ましくは500cp～10000cpの粘度を有するような量で酸性水溶液に溶解する。硬化液の粘度が70cpより低いと、展延性を有するガム状練和物が得られない。

【0008】本発明においては、上記のようにして調製された粉剤と硬化液とを、硬化液に対する粉剤の比が重量比で約0.4～2.7、より好ましくは約0.4～2.0となるように混練することが好ましい。硬化液に対する粉剤の比が約0.4未満であると固形分が少ないため、得られる硬化体の強度が弱くなり、一方、約2.7を超えると、粉剤と硬化液の均一な練和が困難となるためである。

【0009】本発明による骨補填材は、少なくとも生体と接する表面付近に生体吸収性高分子物質を含有する。生体吸収性高分子物質としては、特に制限はなく、天然又は合成の各種のものを使用することができる。天然生体吸収性高分子物質としては、例えば、コラーゲン、ゼラチン、フィブリン、アルブミン等のポリペプチド、デンプン、ヒアルロン酸、キチン、デキストラン等のポリグリコシド、ポリ $\beta$ -ヒドロキシブチレート等のポリエステル、核酸等のポリホスフェートなどが挙げられる。また、合成の生体吸収性高分子物質としては、例えば、ポリグルタミン酸等のポリペプチド、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリリンゴ酸、ポリラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体等のポリエステル、ポリ（テレフ

タル酸-セバシン酸無水物）等のポリ酸無水物、ポリ（オキシカルボニルオキシエチレン）等のポリカーボネート、ポリ（イソブチルシアノアクリレート）等のポリ $\alpha$ -シアノアクリレートなどが挙げられる。これらの生体吸収性高分子物質は、単独で又は2種以上の組合せで使用することができ、生体内での分解吸収速度などを考慮して適宜選択すればよい。

【0010】粉剤を硬化液と混練して生体内に骨補填材として充填し、硬化した後、生体吸収性高分子物質は、分解吸収され、その結果として硬化体内に気孔を形成する。したがって、生体吸収性高分子物質の配合量は、生体内の硬化体に連通気孔を形成するのに必要な量以上であればよいが、所望の気孔率に応じて適宜決定することができ、通常、粉剤中10～70重量%であるのが好ましい。10重量%未満では、気孔形成を期待するのが難しく、70重量%を超えると、骨補填材の形態保持が困難となる。

【0011】生体吸収性高分子物質を骨補填材に含有させる方法としては、例えば、①生体吸収性高分子物質を予め粉剤に混合しておくことによって骨補填材に含有させる方法、②粉剤と硬化液を練和し、練和物を成形した後、その成形物が完全硬化する前に少なくとも生体と接する表面に押しつけることにより骨補填材の表面付近に含有させる方法などがある。

【0012】また、生体吸収性高分子物質は、任意の形状であってよく、例えば、ビーズ、繊維、凹凸を有する粒状体などが挙げられる。また、それらの寸法は、ビーズの場合で粒径50～2000 $\mu$ mであるのが好ましい。粒径が50 $\mu$ m未満であると、気孔内への骨侵入が難しく、また、2000 $\mu$ mを超えると、分解吸収後の強度保持が難しい。また、繊維や凹凸を有する粒状体の場合もビーズと同様な大きさであってよい。

【0013】また、本発明の硬化型骨補填材において、さらに生理活性物質を添加することもできる。特に、生体吸収性高分子に添加混合しておくのが、最も効果的である。本発明の硬化型骨補填材において、生理活性物質を添加することによる効果を説明する。生理活性物質を添加しておく、骨補填材中の生体吸収性物質が最初は表面部分から分解吸収され、それに伴って徐々に当該生理活性物質が放出され、気孔が形成された後にはその気孔を通して同様に徐々に当該生理活性物質が放出され、周囲の生体組織内に吸収され、薬効を及ぼすので、このような骨補填材は、薬効を徐々に発揮する徐放性薬剤としての機能を併有するものとなる。

【0014】なお、生理活性物質を硬化液に添加してもよいが、生理活性物質が酸によって変性するおそれがある場合には、酸を含まない硬化液を用いるか、あるいは生理活性物質を粉剤と混合するのが好ましい。使用する生理活性物質としては、例えば、抗生物質、抗癌剤、抗腫瘍剤、骨形成因子、骨増殖因子などが挙げられる。

## 【0015】

【実施例】次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明はこれによって制限されるものではない。

## 【0016】実施例1

公知の湿式合成法でハイドロキシアパタイトスラリーを合成し、このアパタイトスラリーを噴霧乾燥してCa/P比が1.67のハイドロキシアパタイト粉末を得た。得られたハイドロキシアパタイト粉末を温度1200℃、圧力 $1.3 \times 10^{-4}$  Paで1時間熱分解させ、X線回折で完全に $\alpha$ -リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムに分解していることを確認した。こうして得られた粉剤4gに乳酸-グリコール酸共重合体粉末5gを混合した後、精製水中にクエン酸20%、サッカロース6%及びキトサン1%を含む液剤2gを加えて練和し、手で任意の形に成形後、放置したところ約10分後に硬化し、生体吸収性高分子含有硬化型骨補填材を得た。

## 【0017】実施例2

公知の湿式合成法でハイドロキシアパタイトスラリーを合成し、このアパタイトスラリーを噴霧乾燥してCa/P比が1.67のハイドロキシアパタイト粉末を得た。得られたハイドロキシアパタイト粉末を温度1200℃、圧力 $1.3 \times 10^{-4}$  Paで1時間熱分解させ、X線回折で完全に $\alpha$ -リン酸三カルシウムとリン酸四カルシウムに分解していることを確認した。こうして得られた粉剤5gに、精製水中にクエン酸20%、サッカロース6%及びキトサン1%を含む液剤2gを加えて練和した。この練和物が完全硬化する前に、ポリアセタール製のペレット形成型で直径10mm、厚さ3mmのペレットを作製した。型からはずれる程度に硬化した後、硬化型骨補填材の表面一体に粒径50~100 $\mu$ mの乳酸-グリコール酸共重合体粉末を押しつけて付着させ、表面付近に生体吸収性高分子を含有する硬化型骨補填材を得\*

\*た。

【0018】使用する生体吸収性高分子は、生体内での分解速度を考慮して適宜選択するのが好ましい。そこで、若干の生体吸収性高分子の加水分解速度をpH7.3のリン酸緩衝溶液中で37℃で測定し、結果を図1に示した。なお、用いた試料は、いずれもペレット状で初期分子量が8万~13万程度のものであり、図1中、○はポリ-L-乳酸、□はポリ-DL-乳酸、●は乳酸-グリコール酸共重合体の分解速度を示す。図1に示した結果から、乳酸-グリコール酸共重合体の分解速度が最も速いことが判る。

## 【0019】

【発明の効果】本発明の硬化型骨補填材は、生体吸収性高分子物質を含むため、初期の強度が向上するとともに、その高分子物質の分解吸収に伴って、硬化体内部に骨進入が可能な連通気孔が形成される。また、生体吸収性高分子物質に各種の生理活性物質を混合しておくことによって、その生体吸収性高分子物質の分解吸収に伴い、生理活性物質が徐々に放出される。したがって、本発明の骨補填材は、骨進入が可能な優れた骨補填材であるとともに、例えば、骨形成因子等を徐放することにより術後早期の骨との生着を期待できるなど、局所に生理活性物質の作用を集中・持続させる徐放性薬剤の機能をも発揮することができる。

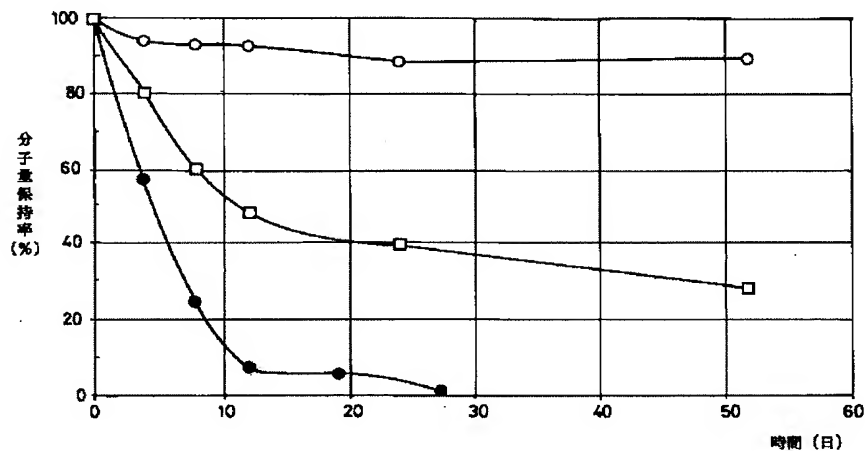
## 【図面の簡単な説明】

【図1】生体吸収性高分子の分解速度を示すグラフである。

## 【符号の説明】

- ポリ-L-乳酸
- ポリ-DL-乳酸
- 乳酸-グリコール酸共重合体

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 篠田 法正  
愛知県名古屋市南区丹後通 2 丁目 1 番地  
三井東圧化学株式会社内

(72)発明者 太田黒 政三  
愛知県名古屋市南区丹後通 2 丁目 1 番地  
三井東圧化学株式会社内